

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	楠 本 幸 恵
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
微生物学・免疫学	本 田 賢 也	内科学	金 井 隆 典	
衛生学公衆衛生学	武 林 亨			
学力確認担当者：河上	裕		審査委員長：本田 賢也	
			試問日：平成29年10月12日	
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice (胆汁酸吸着レジンは高脂肪食誘導性肥満マウスにおいて腸内細菌を介して体脂肪蓄積を抑制する)</p> <p>近年、肥満症には腸内細菌の偏りが認められることが報告され、治療標的として注目を集めている。本論文では、胆汁酸吸着レジン (Bile acid binding resin: BAR) の腸内細菌に対する影響と、BARによる体脂肪蓄積抑制における腸内細菌の役割を検討し、BARは高脂肪食誘導性肥満マウスにおいて腸内細菌を介して体脂肪蓄積を抑制することを示した。</p> <p>審査では、高脂肪食負荷により増加したFirmicutes門の細菌種、BAR投与で増加した細菌種について、また体脂肪蓄積抑制の原因となる細菌種について問われた。高脂肪食で <i>Clostridium leptum</i> が増加しBAR投与ではBacteroidetesが増加したが、BAR投与により体脂肪蓄積を抑制する細菌の同定はできなかったと回答された。高脂肪食群とBAR投与群のマウスの腸内細菌を用いたノトバイオートの検討について問われ、無菌マウスに高脂肪食群とBAR群のマウスの腸内細菌の移植を行ったが、ドナーの腸内細菌をレシピエントで再構築できず、BARによる体脂肪蓄積抑制は再現できなかったと回答された。ノトバイオートマウスでもBARによる体脂肪蓄積抑制が再現され、その責任細菌を同定するのが今後の課題であると意見された。またBARによる腸内細菌の変化が体重減少の結果である可能性が問われ、高脂肪食を与えつつ低脂肪食群と体重増加を同程度に抑えた場合には、BAR投与時に認められた腸内細菌の変化が認められなかったことから、BARによる腸内細菌の変化は体重減少のみによるものではないと回答された。次に腸管内胆汁酸の操作により腸内細菌が変化した理由が問われ、胆汁酸は抗菌作用を持つため胆汁酸に感受性の高いBacteroidetesが高脂肪食で減少し、感受性の低いFirmicutesが増えたと考えられると回答された。また本研究では腸管内短鎖脂肪酸量に変化を認めたことから、メタゲノム解析を用いて短鎖脂肪酸産菌を同定すべきとのコメントがあった。さらにBARの体脂肪蓄積抑制は胆汁酸の直接作用によるのではないかと問われ、胆汁酸受容体欠損マウスでもBARは体脂肪蓄積を抑制したことから、BARで変化した胆汁酸の直接作用により体脂肪蓄積が抑制されたのではないと考えられると回答された。最後に本研究の臨床応用について問われ、ヒトにおいてもBARによる内臓脂肪の減少が報告されていることから、体脂肪抑制に寄与する腸内細菌を特定し、細菌を標的とした肥満治療が期待されると回答された。臨床応用のためには、BARを投与されたヒトでの腸内細菌の解析が必須であると意見された。</p> <p>以上、本研究は腸内細菌種の同定や体脂肪蓄積抑制の機序など検討すべき課題を残すものの、BARが腸内細菌の組成と機能を変化させ、体脂肪蓄積を抑制することを明らかにし、人への臨床応用も期待されることから有意義な研究であると評価された。</p>				